



TITLE:

フェノキサゾン化合物の生体物理化学的研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

岩田, 修造

CITATION:

岩田, 修造. フェノキサゾン化合物の生体物理化学的研究. 京都大学, 1964, 薬学博士

ISSUE DATE:

1964-12-22

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/211427>

RIGHT:

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | 岩 田 修 造 |
| | いわ た しゅう ぞう |
| 学 位 の 種 類 | 薬 学 博 士 |
| 学 位 記 番 号 | 論 薬 博 第 15 号 |
| 学位授与の日付 | 昭 和 39 年 12 月 22 日 |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当 |
| 学 位 論 文 題 目 | フ ェ ノ キ サ ゾ ン 化 合 物 の 生 体 物 理 化 学 的 研 究 |

論文調査委員 (主 査) 教授 中垣正幸 教授 山科郁男 教授 高木博司

論 文 内 容 の 要 旨

フェノキサゾン化合物のなかには、眼科領域において白内障の進行防止に用いられるものがある。白内障は眼球水晶体が混濁する現象であり、水晶体に含まれている水溶性タンパク質が不溶性のアルブミノイドに移行することによるものとされている。本研究では、フェノキサゾン化合物として 1-hydroxy-5-oxo-5H-pyrido [3.2-a] phenoxazine-3-carboxylic acid (catalin), 1-hydroxy-5-oxo-11-acetyl-5H-pyrido [3.2-a] phenoxazine-3-carboxylic acid (Acetyl-catalin), 1-hydroxy-5-oxo-5H-pyrido [3.2-a] phenoxazine-3, 11-dicarboxylic acid (Carboxyl-catalin) の合成品、およびイエバエ (*Musca domestica*) の眼球から抽出精製した xanthommatin の4種類を用い、その水晶体に対する作用を水晶体カプセルにおける膜透過と、透過後における水溶性水晶体タンパク質との相互作用の両面から研究した。

まず、これら化合物の膜透過を研究するに先だち、拡散定数 (D) を多孔板法によって求め、さらに Stokes の式を用いて色素分子の会合度を求めた。その結果、会合度は温度の低下に伴って漸次増大することを知った。

つぎに、膜を通しての拡散定数 P を膜透過定数と名付けた。溶質が膜内の細孔を通して拡散すると考えれば、この膜透過定数 (P) は溶質の膜内細孔中における拡散定数 (D^*) と膜の多孔度に関する膜定数 (f) との積と考えられ

$$f = P/D^* \dots\dots\dots(1)$$

によって膜定数が求められる。また、 D^* の値が得られない場合には水中の拡散定数 D を用いて

$$f^* = P/D \dots\dots\dots(2)$$

によって見掛けの膜定数 f^* を求めた。膜定数 f の値は visking cellulose 膜では、測定温度に関係せず殆んど一定であったが、成熟ウシの水晶体カプセルでは f^* の値はフェノキサゾン化合物の方が、NaCl, KCl よりも大きく、特に生体色素である xanthommatin の値は大きく、無機電解質の5~6倍

であった。また、cellulose 膜の場合とは異なり、いずれの物質においても 33.9°C において極大値を示した。この温度は別に測定したウシ水晶体前囊部の温度に一致した。

つぎに、NaCl, KCl の水晶体カプセルに対する透過性が、透過時間 t の経過とともに次式に従って減少することを見出し、

$$\ln \frac{f^*_t - f^*_\infty}{f^*_{t_0} - f^*_\infty} = -kt \dots\dots\dots(3)$$

かつ、これから求めた定数 k の値は 33.9°C において極小であること、およびカプセルをあらかじめ catalin 溶液中で処理しておく、と、 k の値は未処理の場合よりも小さく、およそ 1/2 になることを見出した。

つぎに本研究の第二段階として、カプセル透過後におけるフェノキサゾン化合物と水溶性水晶体タンパク質との相互作用について研究するために、光散乱光度計を用いる沈澱濁度滴定を行なった。すなわち、水溶性タンパク質溶液に沈澱剤を自動的に連続添加し、45°, 90°, 135° の角度における散乱光の強度を自記録し散乱光曲線を得た。まず水晶体皮質部分の粗水溶性タンパク質に、酢酸、塩酸、アセトン、硫酸アンモニウムを沈澱剤として添加すると、いずれの沈澱剤によっても 45° 方向の散乱光曲線は二つの極大点を示すことを見出した。また、このタンパク質を α -, および β -crystallin に分画したものをを用いて、タンパク質の濃度、および共存塩の濃度が散乱光曲線に大きな影響をおよぼすことを見出した。すなわち、0.1% 酢酸を沈澱剤として α -crystallin の沈澱濁度滴定を行なうと、pH 5.5 に第一の極大点、pH 5.0 に極小点、pH 4.5 に第二の極大点を有する double maximum pattern を得るが、タンパク質が低濃度になるに従ってこの極小点はせり上り、0.05% 以下の稀薄溶液の散乱光曲線は pH 5.0 を極大点とする single maximum pattern となった。この傾向は 90° 方向の散乱光曲線においても同様であったが、135° 方向では濃度にかかわらず pH 5.0 を極大点とする single maximum pattern を示した。また、 β -crystallin においてアセトンを沈澱剤とすると、アセトンの容量百分率濃度が 7% で第一の極大点、21% で極小点、68% で第二の極大点をもつ曲線が得られ、タンパク質濃度が稀薄になるに従って α -crystallin と同様の曲線の変化を示した。さらに、電気透析で完全に脱塩精製した各々の crystallin に NaCl を添加して 45°, および 90° 方向の散乱光曲線を求めると、無添加の場合に double maximum pattern を示す溶液が比較的少量の NaCl の添加で single maximum pattern を示すようになった。以上の結果から α -crystallin は電荷の影響を受け易いタンパク質であり、これに対して、 β -crystallin は親水性の強いタンパク質であると考えられる。さらに、共存塩の影響は salting in の現象に相当するものと解釈される。

つぎに、脱塩精製した α -crystallin に xanthommatin, catalin などのピリド・フェノキサゾン化合物を添加して沈澱濁度滴定を行なうと α -crystallin の散乱光曲線の第一の極大の高さが著しく低下したが、他のフェノキサゾン化合物、すなわち、actinomycin, cinnabaric acid, および他のキノン化合物の影響は小であった。

以上、フェノキサゾン化合物の眼球水晶体に対する作用を生体物理化学的に研究し、これらの化合物は生体温度である 33.9°C において水晶体カプセルを最もよく透過すること、およびカプセルの老化速度を

減少させる作用のあることなどを見出した。また、水溶性水晶体タンパク質の沈澱滴定の際の散乱光曲線の特長を明らかにし、これを利用してフェノキサゾン化合物が水晶体タンパク質に対して顕著な影響を及ぼすこと、特に pH 5.5 における水晶体タンパク質の混濁度を低下させる作用のあることを見出した。

論文審査の結果の要旨

本論文は白内障進行防止作用があるといわれているフェノキサゾン化合物について、眼球水晶体カプセルにおける膜透過ならびに水晶体の構成蛋白質である α - および β - クリスタリンとの相互作用について研究したものである。この研究の結果、水晶体カプセルにおける膜透過の速度はその生体温度である 33.9°C において極大となること、カプセルの老化速度はこの温度で極小になること、およびある種のフェノキサゾン化合物で前処理することによりカプセルの老化速度が減少することなどを見出した。また光散乱沈澱滴定による研究の結果、 α - および β - クリスタリンの水溶液中での混濁性は互に異なっており、特にある種のフェノキサゾン化合物は pH 5.5 附近における α -クリスタリンの混濁を防ぐ作用のあることを見出した。このように物理化学的研究方法を用いて、医薬品の作用を考察するための基礎的知見を得ることができたことは、薬品物理化学の発展に寄与するところが大であると考えられる。したがって本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。